

“药片虽小，注意事项可不少”之阿仑膦酸钠

文 / 北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心 齐红艳



齐红艳，北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心主任药师，执业中、西药师，MTM药师。在中心负责药事质控、药师课堂、用药宣教等。中国中西医结合学会脑心同治专业委员会乡镇专家组成员，北京市社区药事管理委员会委员，密云区药事质控专家组成员。

骨质疏松症是一种以骨量降低、骨组织微结构破坏、骨的力学功能减弱、骨脆性增加为特征，易于发生骨折的全身代谢性疾病。作为一种典型的老年病，骨质疏松症的患病率随着人口老龄化的加剧而不断增加。骨质疏松症可以分为原发性和继发性两种。其中，原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症（Ⅰ型）、老年性骨质疏松症（Ⅱ型）和特发性骨质疏松症（青少年型）；继发性骨质疏松症是由多种疾病引起或者是食物、药物长期使用后诱发的骨质疏松症。

了解了骨质疏松症的大体情况，我们再来看一下骨质疏松是如何形成的。首先，正常的骨代谢包括成骨细胞的骨形成以及破骨细胞的骨吸收两个过程，当骨吸收与骨形成之间达到动态平衡时，被称作骨重构。骨重构既是“动态平衡”的结果，也是循环中的系统性调节因子和骨微环境中的局部因子相互协调从而维持骨量稳定的结果。可见，骨重构是

各种因子精密作用的结果。

所以，如果这些因子出现问题，导致破骨细胞的功能增强或成骨细胞的功能减弱，使骨吸收大于骨形成，长此以往，便会形成骨质疏松症（图1）。打个比方，我们把成骨细胞看作施工队、破骨细胞看作拆迁队，而把骨重构看作是在建房子。正常情况下，施工队和拆迁队分工明确，工作量平衡。但是，在某些情况下，比如拆迁队在加班，而施工队却在偷懒，导致拆迁队的工作量大大超过施工队的工作量，平衡就会被打乱，在建的房子也会变成缺砖短瓦少钢筋的危楼——最终结果便是我们熟悉的骨质疏松症。

大概熟悉了“施工队”的工作，我们再了解一下原发性骨质疏松症的治疗药物都有哪些。原发性骨质疏松症的治疗药物围绕上述形成因素研发，主要有骨吸收抑制药、骨形成促进药、双重作用药物以及其他作用机制药物。临床

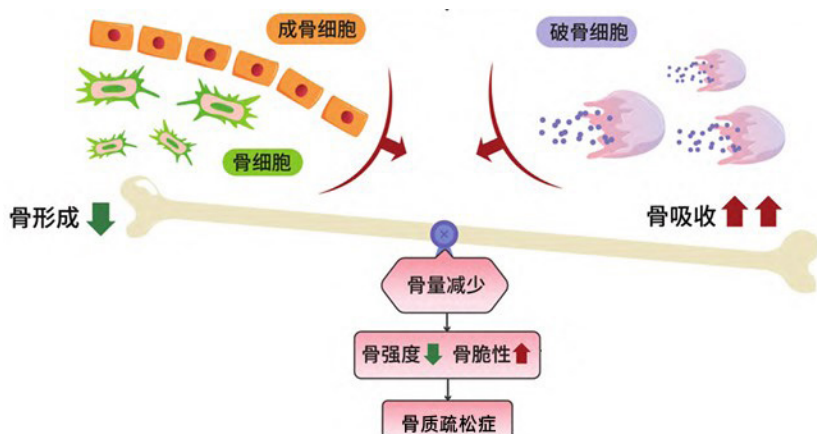


图1 骨质疏松症形成示意图

上,抑制破骨细胞的骨吸收是治疗骨质疏松症主要措施,药物主要有双膦酸盐、雌激素及其受体调节剂、降钙素、RANKL抑制剂等;骨形成促进药主要包括甲状旁腺激素、氟化物等;硬骨抑制单克隆抗体(罗莫佐单抗)是具有促进骨形成和抑制骨吸收双重作用的药物。其中,双膦酸盐类(如阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸钠等)是目前临床上最为常用的药物。

双膦酸盐类药物能与骨组织中的磷酸钙结合,继之抑制羟基磷灰石结晶及其非结晶前体物质的形成、生长和吸收溶解,而且抑制其吸收所需要的量比抑制其形成、生长所需要的量低,即在低剂量时就能发挥抗骨吸收的作用。其抗骨吸收的作用主要是通过直接作用于成熟型破骨细胞,干扰细胞内代谢并导致破骨细胞凋亡。此外,双膦酸盐也可能作用于成骨细胞,抑制后者产生刺激破骨细胞的细胞因子,起到间接抑制骨吸收的作用。

不知不觉说了那么多。下面,我们就以阿仑膦酸钠为例,聊聊服

用双膦酸盐类药物都有哪些注意事项吧。

注意一:晨服直立多喝水

1.服药时间

阿仑膦酸钠至少应在早餐前30分钟服用。阿仑膦酸钠亲脂性弱,肠道吸收率低,生物利用度 $<1\%$,当与食物尤其是含钙的食物一起摄入时,吸收率更低,因此,服药必须与进食分开。研究显示,如果在早餐后2小时给药,则生物利用度可以忽略不计。也就是说,如果阿仑膦酸钠的服药时间不对,那吃了等于没吃。所以,阿仑膦酸钠至少应在早餐前30分钟服用,30分钟内避免进食。

2.服药姿势

阿仑膦酸钠服药后30分钟内保持上身直立,避免平卧。如果上身不能直立,药片可能会黏附在食管上,加重食管黏膜细胞的损伤。

3.送服的水

阿仑膦酸钠应用至少200 mL白开水送服,这样可以尽快将药物送至胃部,降低对食道的刺激。

提醒:不要用咖啡、牛奶和果汁或矿泉水服药,这些都会减少其吸收,可使生物利用度下降约60%。

4.整片吞服

阿仑膦酸钠应整片吞服,不应咀嚼或吸吮药片,以防口咽部溃疡。

注意二:每周固定时间服

阿仑膦酸钠有两种规格:10 mg/片和70 mg/片。10 mg/片,每日1次,每次10 mg;70 mg/片,每周1次,每次70 mg。需要强调的是,如果为每周1次服用,则应为每周固定某一天的晨起时。其中,后者为目前最常见的服用方法。那么,为什么阿仑膦酸钠可以每周服用1次呢?原因主要包括以下几点:

原因1:阿仑膦酸钠的结构与内源性骨代谢调节剂焦磷酸盐类似,所以与骨组织中磷酸钙亲和力和高。同时,其可将易在酸性环境下水解或被焦磷酸酶破坏而失活的P-O-P键更换成P-C-P结构,在体内性质稳定。

原因2:破骨细胞的骨吸收周期需要大约3周时间。

原因3:阿仑膦酸钠在5~80 mg间的生物利用度类似,导致骨表面累积剂量相似。

原因4:食道的修复主要通过上皮细胞的再生完成,其再生周期一般为5天。阿仑膦酸钠的主要不良反应在消化道,每周服药1次,7天的治疗周期可使食管黏膜有充足的时间愈合(食管黏膜细胞在5天可更新)。

综上,每周1次、每次70 mg服药,既能保证治疗效果又能降低不良反应。



对于服用70 mg/片的患者,如果出现漏服,请在第二天早晨服用一片,之后依然按照正常的计划服药。对于老年患者或伴有轻至中度肾功能不全的患者(肌酐清除率35~60 mL/min),不需要调整剂量。对肝功能损害的患者,由于阿仑膦酸钠不在胆汁代谢或排泄,不需要进行额外的剂量调整。

注意三: 药物也会有“假期”

由于使用阿仑膦酸钠治疗骨质疏松超过5年的获益证据有限,而且使用超过5年可能会增加罕见

不良反应(如下颌骨坏死或非典型股骨骨折)的风险,建议阿仑膦酸钠治疗3~5年后需考虑药物假期。药物假期是为了减少阿仑膦酸钠长期应用可能出现的潜在不良反应。口服阿仑膦酸钠治疗5年,或静脉注射阿仑膦酸钠治疗3年,应对骨折风险进行评估:如重新评估为低风险,骨密度也得到很好的改善,可考虑实施药物假期,停用阿仑膦酸钠或换用其他抗骨质疏松的药物。

当然,这也不是绝对的,以下两种情况除外:①如果医生评估后,发现骨折的风险仍然较高或发

生了新的骨折,则应继续服药2~3年;②对处于药物假期的患者,若出现骨密度降低或发生新的脆性骨折,提示骨折风险升高,则建议结束药物假期。

注意四: 黏膜损伤最常见

阿仑膦酸钠治疗骨质疏松的疗程虽长,但总体安全性较好,最常见的不良反应为上消化道黏膜损伤等。

1. 上消化道黏膜损伤

阿仑膦酸钠可对上消化道黏膜产生局部刺激,轻者引起口咽溃

疡,重者导致食管炎、食道糜烂、食管溃疡、食管狭窄或穿孔、胃或十二指肠溃疡等,甚至其他严重的并发症。由于可能产生刺激以及存在加重潜在疾病的可能性,有活动性上消化道疾病(如吞咽困难、其他食管疾病、胃炎、十二指肠炎或溃疡)或近期(过去1年内)有重大胃肠道疾病[如消化道溃疡或活跃胃肠道出血或上消化道手术(不包括幽门成形术)]的患者,服用阿仑膦酸钠时应予以关注。口服后躺卧、未用推荐的200 mL水送服、出现提示食管刺激的症状后仍继续服药的患者,发生严重食管不良反应的风险更大。

特别提示:患者服用阿仑膦酸钠期间,如果出现吞咽困难、吞咽痛、胸骨后疼痛或新发胃灼热或胃灼热加重,请及时停药并就诊。

2.局限性下颌骨坏死

在服用阿仑膦酸钠的患者中,有发生颌骨坏死的报告,这一般与拔牙和/或局部感染(包括骨髓炎)伴愈合延迟相关。颌骨坏死的已知风险因素包括:侵入性牙齿治疗(如拔牙、种植牙、骨科手术)、癌症诊断(如穿刺)、伴随治疗(如化疗、放疗、皮质类固醇类药物、血管生成抑制剂、吸烟)、口腔卫生差、伴随疾病(如牙周病和/或先前存在的牙齿疾病、贫血、凝血病、感染、假牙不合)。使用阿仑膦酸钠的时间越长,发生颌骨坏死的风险也越高。

特别提示:患者服用阿仑膦酸钠期间,应保持良好的口腔卫生,接受常规的口腔检查,并告知医生任何可感知到的口腔症状,如牙齿松

动、疼痛或肿胀等。

3.“类流感样”症状

部分患者首次口服或静脉输注阿仑膦酸钠后可能出现一过性发热、骨痛、肌痛等一过性“类流感样”症状,但大多在用药3天内能自行缓解,症状明显者可服用非甾体抗炎药对症治疗。

4.矿物质代谢影响

患者在开始阿仑膦酸钠治疗前,必须先纠正低钙血症。这是因为:阿仑膦酸钠增加骨密度,可能导致轻度的、无症状的血清钙和磷水平下降,尤其是患有变形性骨炎和使用糖皮质激素治疗的患者,由于他们的钙吸收水平原本就很低,需保证足够的钙和维生素D摄入。

注意五: 相互作用查这里

1.与二价阳离子药物

阿仑膦酸钠能与骨组织中的磷酸钙结合,继之抑制羟基磷灰石结晶及其非结晶前体物质的吸收溶解,从而发挥抗骨吸收的作用。如果同时服用二价阳离子如钙剂,阿仑膦酸钠就会与钙剂“抢先”结合,无法与骨组织中的磷酸钙结合,导致治疗作用降低以至失效。因此,两药应至少间隔30分钟以上服用。

2.与非甾体抗炎药

阿仑膦酸钠与萘普生合用,会增加胃溃疡的发生率,应避免合用。与其他非甾体抗炎药(如双氯芬酸钠、布洛芬、美洛昔康等)合用时也需谨慎,此时胃肠道不良反应的发生率可能增高,肾功能不全的危险也会增加。

3.与特立帕肽

对于服用特立帕肽的绝经期女性,阿仑膦酸钠可能影响增加骨密度的效果和骨转化率,应避免合用。

4.与华法林

阿仑膦酸钠与华法林合用,可能导致凝血酶原时间增长,因此,需要监测凝血酶原时间,必要时降低华法林剂量。

注意六: 这些情况不可用

阿仑膦酸钠虽有很好的抗骨质疏松作用,疗效确切,但出现下列情况时不建议服用:

(1) 导致食管排空延迟的食管异常,如食管狭窄或弛缓不能;

(2) 不能站立或直坐至少30分钟者;

(3) 对本品任何成分过敏者,曾经报道过的过敏反应包括荨麻疹和血管性水肿;

(4) 低钙血症;

(5) 本品含有乳糖,对于半乳糖不耐受、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖/半乳糖吸收不良等遗传性问题的患者禁止使用;

(6) 对于肌酐清除率 $<35\text{ mL/min}$ 的患者,不推荐应用本品。

最后,一如既往,细心的朋友应该发现了吧:把每一段的标题连在一起就是一首帮您记忆的顺口溜哦!

晨服直立多喝水,

每周固定时间服。

药物也会有“假期”,

黏膜损伤最常见。

相互作用查这里,

这些情况不可用。

(本系列待续) 